Lundbeck



VORTIOXETINA: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

2º parte: Seguridad y tolerabilidad de la vortioxetina. Estudios controlados aleatorizados (ECAs) y estudios abiertos. NNH y LHH.

DR. ALVANO, SEBASTIÁN

Curriculum vitae

. **Médico Diploma de Honor,** *UBA*
. **Médico Psiquiatra Universitario,** *UBA*
. **Co fundador, Director y Profesor Estable de la Maestría en Psiconeurofarmacología,** *Universidad Favaloro*
. **Doc. adscripto, 1º Cát. de Farmacología,** *Facultad de Medicina, UBA*
. **Fellow of the American Psychiatric Assoc.,** *APA*
. **Fellow of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum,** *CINP*
. **Presidente honorario y Miembro del Consejo Asesor de la Asoc. de Psicofarmacología y Neurociencia Arg.,** *APNA*
. **www.sebastianalvano.com.ar**

INTRODUCCIÓN

La vortioxetina ha sido el último antidepresivo aprobado por la *Food and Drug Administration (FDA)* de los EE.UU. La dosis inicial recomendada es de **10 mg** administrados por vía oral una vez al día sin importar las comidas. La misma debe aumentarse a **20 mg / día**, según lo tolerancia del paciente (considerando **5 mg / día** para pacientes que no toleran dosis más altas).

En esta revisión sobre las principales características farmacológicas de la ***vortioxetina*** *desarrollaremos, a través de tres artículos, una actualización de la evidencia disponible.*

En este 2º artículo se desarrollará el perfil de efectos adversos, el cual está íntimamente relacionado con la 1º publicación en la cual hemos tratado la evidencia sobre la eficacia de la droga. Los fármacos se recomiendan, entre otras variables, según sus índices de eficacia / tolerabilidad. Este concepto cobra aún mayor importancia para la aplicación de las dosis terapéuticas más altas como la de 20 mg.

Si bien la eficacia es un parámetro central a considerar en los diferentes niveles de evidencia, esta no es la única variable a tener en cuenta para la toma de decisiones terapéuticas. En las normativas de tratamiento habitualmente se tienen en cuenta los "grados de recomendación" o la "línea de tratamiento recomendada", que consideran la relación riesgo-beneficio de la intervención terapéutica evaluada [1] [2].

Así, no se debe confundir "niveles o categorías de evidencia" con "grados de recomendación" o "línea de tratamiento recomendada" [2].

De esta forma, un tratamiento de "primera línea" representa un equilibrio de eficacia y tolerabilidad basado en los niveles de evidencia y apoyo clínico. Este último se entiende como el consenso de expertos, el cual, por sí solo (o sea, sin trabajos clínicos que lo avalen) constituye el último nivel de evidencia sobre la terapéutica a utilizar, pero es de central importancia para asegurar que las intervenciones apoyadas en niveles superiores de evidencia sean realistas y aplicables en la práctica clínica en una región determinada y en un paciente en concreto [2].

Por lo tanto, los tratamientos con mayores niveles de evidencia, una vez mencionados y citados, podrán ser recalificados debido a diferentes problemas clínicos, como las reacciones adversas a los medicamentos *(RAM)* y el costo de la intervención, entre otros criterios [3] [2]. Las interacciones farmacológicas son otro factor a considerar en los grados de recomendación, sobre todo en los pacientes que reciben múltiples fármacos y cuando se recomiendan determinadas combinaciones de drogas [2].

Los tratamientos de "segunda" y "tercera línea" se reservan para situaciones en las que los tratamientos de "primera línea" no están indicados, o no se pueden utilizar, o cuando los de primera línea no funcionaron [3] [2].

De acuerdo a lo mencionado se puede observar que las guías de la *Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (World Federation of Societies of Biological Psychiatry -WFSBP)* [4], presentan 5 grados de recomendaciones *(GR)* derivados de la categoría de evidencia *(CE) basados* en la eficacia y de aspectos adicionales como seguridad, tolerabilidad y potencial de interacciones. Dentro de estos en los grados de recomendación 1 y 2 se considera la mayor categoría de evidencia *(CE: A)* con una relación riesgo beneficio que debe ser "buena" para el *GR 1*, y "moderada" para el *GR 2*.

Por su parte las guías de la *Red Canadiense para el Tratamiento de los trastornos del Humor y de Ansiedad* (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

REFERENCIAS

1 *Bandelow B, Zohar J, Kasper S, Moller HJ. How to grade categories of evidence. World J Biol Psychiatry 9(4):242-247, 2008.*

2 *Alvano SA. "Medicina basada en la evidencia. Importancia y aplicación". En: Alvano SA. Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos. 1° ed. Buenos Aires, Editorial SIIC, 2016: 377-395.*

3 *Kennedy SH, Lam RM, Parikh SV, Patten SC, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. J Affect Disord 117:1-64, 2009.*

4 *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders,part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. The World Journal of Biological Psychiatry 14:334-385, 2013.*

5 *Kennedy SH, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie 2016, Vol. 61(9) 540-560*

6 *Ketter T. A.Handbook of Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorders American Psychiatric Publishing, Inc. 2009*

7 *Pita Fernández S, Pértega Díaz S. Significancia estadística y relevancia clínica. Cad Aten Primaria 8:191-195, 2001.*

8 *Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: an indirect comparison with duloxetine, escitalopram, levomilnacipran, sertraline, venlafaxine, and vilazodone, using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. Journal of Affective Disorders 196:225-233, 2016.*

9 *Salagre E, et al. Vortioxetina: una nueva alternativa en el trastorno depresivo mayor.*

-CANMAT) [5] considera tres líneas de tratamiento recomendadas:

- *1º línea: Evidencia de nivel 1 o nivel 2 + apoyo clínico.*
- *2º línea: Evidencia de nivel 3 o superior + apoyo clínico.*
- *3º línea: Evidencia de nivel 4 o superior + soporte clínico.*

El apoyo clínico se refiere a la aplicación de la opinión de expertos de los comités de *CANMAT* para garantizar que las intervenciones respaldadas por evidencia sean factibles y relevantes para la práctica clínica. Por lo tanto, los tratamientos con niveles más altos de evidencia pueden recategorizarse a líneas inferiores de tratamiento debido a problemas en la clínica tales como efectos secundarios o perfil de seguridad.

Hemos visto entonces que las *RAM,* al igual que la eficacia juegan un importante rol para determinar el "grado de recomendación" o "línea de tratamiento recomendada". En este sentido determinadas variables como el *NNT*, el *NNH* y el *LHH*, son de gran utilidad.

NOCIONES SOBRE: NNT · NND (O NNH) · LHH

- **NNT** El *NNT* nos indica, indirectamente, la eficacia del fármaco, y se puede entender como el número esperado de pacientes que necesitan ser tratados para obtener un buen resultado adicional (considerando respuesta, remisión, prevención de la recaída o recidiva) atribuible a la intervención, en comparación con aquella de control [2]. Su cálculo es relativamente sencillo; consiste en la evaluación de la inversa de la reducción del riesgo absoluto (diferencia entre las tasas de respuesta de un tratamiento y una intervención control). Por lo tanto, si un medicamento y el placebo tienen tasas de respuesta del **55%** y el **35%**, respectivamente, el *NNT* para la respuesta será: **1 / (0.55 - 0.35) = 1 / 0.20 = 5**

  Es decir que el *NNT* es el número de pacientes que habría que tratar, en nuestro caso **5**, para que en un paciente adicional se obtenga un desenlace favorable (o se prevenga un desenlace desfavorable), en comparación con placebo [2]. Cuanto más reducido es el *NNT*, la magnitud del efecto del tratamiento es mayor; así, un *NNT* bajo es una medida que nos indica, indirectamente, que el fármaco es eficaz para esa indicación (según el parámetro empleado: respuesta, remisión, prevención de la recaída o recidiva). Lamentablemente, los *NNT* muy bajos (por ejemplo, **1** o **2**) siguen siendo objetivos no alcanzados. Generalmente, los fármacos aprobados por la *FDA* tienen un *NNT* de entre **3** y **9**. Los fármacos con un *NNT* de **20** o más representan opciones que probablemente no brindan ayuda [6] [2].

- **NNH** De manera similar al *NNT* se utiliza el número necesario de pacientes a dañar *(NNH [number need to harm])*, es el número esperado de pacientes que tendrían que ser tratados para que un paciente adicional experimente una *RAM*, en comparación con una intervención control [2].

  El *NNH* para efectos adversos se calcula mediante la evaluación de la inversa del aumento del riesgo absoluto (diferencia en las tasas de efectos adversos de un tratamiento y una intervención control). Así, si un medicamento y el placebo tuvieron tasas de sedación del **40%** y el **20%**, respectivamente, el *NNH* para la sedación sería: **100% / (40% - 20%) = 100/20 = 5** De esta manera, **5** pacientes necesitarían ser tratados para esperar encontrar uno más con sedación, en comparación con placebo. Así, inversamente a lo esperado para el *NNT*, cuanto mayor sea el *NNH*, más aplicable será la utilización del fármaco, ya que este será más seguro [2] [6] [7].

- **LHH** Finalmente, en relación con el *NNT* y el *NNH* se puede calcular la probabilidad de ser ayudado o perjudicado *(LHH [likelihood to be helped or harmed]).* Esto es, la relación *NNH/NNT* y puede utilizarse para mostrar el equilibrio entre la eficacia y la tolerabilidad. Si un medicamento tiene un *NNH* de **10** y un *NNT* de **5**, el *LHH* es de **2**, lo que significa que la probabilidad de ser ayudado es del doble que la probabilidad de sufrir daños. Los *LHH* más altos representan mejores resultados [2] [6].

Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2017.

10 *Alvarez E, Perez V, Artigas F. Pharmacology and clini-cal potential of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder. Neuropsychiatr Dis Treat.2014;10:1297---307*

11 *Kelliny M, Croarkin PE, Moore KM, Bobo WV. Profile of vortioxe-tine in the treatment of major depressive disorder: An overviewof the primary and secondary literature. Ther Clin Risk Manag.2015;11:1193---212*

12 *Kelliny M, Croarkin PE, Moore KM, Bobo WV. Profile of vortioxe-tine in the treatment of major depressive disorder: An overviewof the primary and secondary literature. Ther Clin Risk Manag.2015;11:1193---212,*

13 *Frampton JE. Vortioxetine: A review in cognitive dysfunc-tion in depression. Drugs. 2016;76:1675---82*

14 *Connolly KR, Thase ME. Vortioxetine: A new treatmentfor major depressive disorder. Expert Opin Pharmacot-her. 2016;17:421---31.*

15 *Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dosestudy comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. IntClin Psychopharmacol. 2012;27:215---23*

16 *Baldwin D, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. Journal of Psychopharmacology 2016, Vol. 30(3) 242– 252*

17 *Alvarez, E., Perez, V., Dragheim, M., Loft, H., Artigas, F.A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2012: 15, 589-600.*

18 *Baldwin, D.S., Loft, H., Dragheim, M., A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). Eur. Neuropsychopharmacol. 2012: 22, 482-491.*

DESARROLLO

Un estudio evaluó la vortioxetina **(5-20 mg)** para el *Trastorno Depresivo Mayor (TDM)*, en una comparación indirecta con duloxetina, escitalopram, levomilnacipran, sertralina, venlafaxina, y vilazodona, usando el *NNT*, el *NNH y el LHH* (8). En este trabajo para el *LHH* se valora *NNH* para la interrupción debido a un evento adverso / *NNT* para la respuesta. El *LHH* para vortioxetina fue el más alto **(5.1)** *entre todos los comparadores,* lo cual significa que la vortioxetina es **5.1** veces más probable que esté asociada con la respuesta, que con la interrupción debido a un efecto adverso, en comparación con el placebo.

En un trabajo reciente de revisión bibliográfica sistemática de la evidencia disponible sobre vortioxetina *(Salagre E. y col. 2017)* [9] se concluye que el fármaco además de demostrar eficacia antidepresiva, disminuir el número de recaídas respecto a placebo y exhibir una acción procognitiva independiente de su efecto antidepresivo, muestra un excelente nivel de tolerabilidad. Las *RAM* más frecuentes, que presenta el fármaco son náuseas y vómitos, con un efecto transitorio y dosis-dependiente. Según esta revisión la vortioxetina no parece producir alteraciones cardiovasculares, ni inducir un aumento de peso significativo; además, se asociaría con menores efectos secundarios en la esfera sexual, al menos a dosis bajas, por lo que sería una alternativa a considerar en pacientes con inadecuada adherencia al tratamiento por quejas de disfunción sexual [10]. Por otro lado, la vida media prolongada de vortioxetina facilita la administración en una única dosis diaria y disminuye el riesgo de síndrome de discontinuación [11].

Así, la vortioxetina seria recomendada en pacientes con mala tolerancia a otros tratamientos antidepresivos, especialmente debido a efectos secundarios en la esfera sexual, tal y como se ha apuntado en revisiones anteriores [10],[12],[13],[14]. Además, su acción procognitiva y la escasa incidencia de somnolencia o alteraciones cardiológicas la convierten en una alternativa a considerar en la población anciana [12],[14], si bien solo se ha realizado un ensayo clínico en esta población, con resultados positivos y buena tolerabilidad [15].

El trabajo de *David Baldwin*, y colaboradores **(2016)** [16], estudia la seguridad y tolerabilidad de la vortioxetina, analizando la mayor parte de *ECAs* y estudios abiertos publicados. Para tal análisis se tomaron parte de los **12** *ECAs*, doble ciego, controlados con placebo, de **6/8** semanas realizados para investigar la eficacia y seguridad a corto plazo de la vortioxetina en el *TDM* en adultos. De estos **12** *ECAs*, presentados en el primer artículo de esta serie de tres, se tomaron **11** *(Katona et al., 2012 ; Alvarez et al., 2012; Baldwin et al., 2012; Henigsberg et al., 2012; Jain et al., 2013; Mahableshwarkar et al., 2013; McIntyre et al., 2014; Boulenger et al., 2014; Jacobsen et al., 2015b; Mahableshwarkar et al. al., 2015 a.; Mahableshwarkar et al., 2015b.)* [15] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [21] [22] [23] [24] [25] [26].

Uno de estos trabajos se realizó con pacientes de tercera edad *(Katona et al 2012)* [15]. En estos **11** estudios a corto plazo, **1817** pacientes fueron tratados con placebo, **3018** con vortioxetina **(5-20 mg / día)**, **113** con venlafaxina XR **(225 mg / día)** y **753** con duloxetina **(60 mg / día)**. El análisis fue completado con **4** *ECA* de **8** semanas que se realizaron para evaluar la eficacia de la vortioxetina en el *Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) (Mahableshwarkar et al., 2014ª, Mahableshwarkar et al., 2014b, Rothschild et al., 2012, Bidzan et al., 2012)* más **5** estudios abiertos con una duración mayor a **52** semanas *(Florea et al., 2012; Baldwin et al., 2012ª; Alam et al., 2014; Filippov y Christens, 2013; Jacobsen et al., 2015ª)* [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34]. En los cuatro estudios en pacientes con *TAG* a corto plazo, **609** pacientes fueron tratados con placebo, **453** con vortioxetina **5 mg / día**, **308** con vortioxetina **10 mg / día** y **154** con duloxetina **60 mg / día.** En los cinco estudios abiertos a largo plazo, **1313** pacientes fueron tratados con **5 -10 mg** de vortioxetina y **1144** pacientes con **15 - 20 mg** de vortioxetina.

En este estudio *(Baldwin 2016)*, los eventos adversos emergentes del tratamiento *(TEAEs,* de sus siglas en inglés) fueron codificados utilizando el *Diccionario médico para actividades regulatorias (MedDRA),* usado en los EE.UU., la Unión Europea y Japón, Versión 14.1. Los *TEAE* fueron calificados como leves, moderados o severos, con base en la incomodidad del paciente, la interferencia con las actividades, y el riesgo para la salud.

19 *Henigsberg, N., Mahableshwarkar, A.R., Jacobsen, P., Chen, Y., Thase, M.E., A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. J. Clin. Psychiatry. 2012: 73, 953-959.*

20 *Jain, R., Mahableshwarkar, A.R., Jacobsen, P., Chen, Y., Thase, M.E. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. Int. J. Neuropsychopharmacol. , 2013:16, 313-321.*

21 *Mahableshwarkar, A.R., Jacobsen, P.L., Chen, Y., 2013. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. Curr. Med. Res. Opin. 29, 217-226.*

22 *McIntyre, R.S., Lophaven, S., Olsen, C.K., 2014. A randomized, double-blind, placebocontrolled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. Int. J. Neuropsychopharmacol. 17, 1557–1567.*

23 *Boulenger, J.P., Loft, H., Olsen, C.K., 2014. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. Int. Clin. Psychopharmacol. 29, 138-149.*

24 *Jacobsen, P.L., Mahableshwarkar, A.R., Serenko, M., Chan, S., Trivedi, M., 2015b. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. J. Clin. Psychiatry 76, 575-582.*

25 *Mahableshwarkar, A.R., Jacobsen, P., Serenko, M., Chen, Y., Trivedi, M., 2015a. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine in adults with major depressive disorder. J. Clin. Psychiatry 76, 583-591.*

26 *Mahableshwarkar, A.R., Jacobsen, P.L., Chen,Y., Serenko, M., Trivedi, M., 2015b. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2*

Para los estudios a corto plazo, se destacaron los TEAE comunes (incidencia ≥ 5% y que ocurren con al menos el doble de la frecuencia que se ve con placebo). Los TEAE comunes también se presentaron a largo plazo (es decir, 52 semanas).

Los *TEAE* con vortioxetina se calificaron como de intensidad leve a moderada. La proporción de pacientes con *TEAE* que fueron calificados como graves fue del **4,6%** (placebo), y **5,8%** (vortioxetina **5-20 mg**), mientras que para las referencias activas fue **8,2%** (duloxetina) y **11.5%** (venlafaxina XR). Los *TEAEs* más comunes (incidencia ≥ **5%** y que ocurren con al menos el doble de la frecuencia que se ve con placebo) durante **6/8** semanas de tratamiento con vortioxetina fueron náuseas y vómitos.

Dichos *TEAEs* fueron dependientes de la dosis de vortioxetina estabilizándose la incidencia (meseta) en **15 mg / día** vortioxetina. De los pacientes que tuvieron náuseas durante el tratamiento con vortioxetina, la mayoría lo informó durante las primeras dos semanas de la dosificación. Durante la tercera semana de tratamiento, la proporción de pacientes que informaron náuseas como un nuevo *TEAE* fue cercana al **2%** en todos los grupos de dosis de vortioxetina y **1%** en el grupo placebo. Se concluye así que las náuseas fueron transitorias con vortioxetina **(5-20 mg / día)**, con una duración media de **9-16 días.**

Otros TEAEs comúnmente encontrados con la mayoría de los antidepresivos, como disfunción sexual, hiperhidrosis, insomnio, acatisia, hostilidad o comportamientos agresivos, dolor de cabeza, boca seca, mareos, estreñimiento, somnolencia, fatiga, disquinesia, se observaron en "niveles de placebo" y no mostraron efecto de dosis.

Además, la proporción de pacientes con ideación suicida fue similar para los grupos con placebo y los grupos con vortioxetina. Situación que también fue encontrada para el subgrupo de pacientes de **18-24 años.** Del total de **3.018** pacientes tratados con vortioxetina, un único paciente presentó síntomas hipomaníacos y ninguno un episodio maníaco franco. El tratamiento con vortioxetina tampoco se asoció con un mayor aumento de peso en comparación con placebo. En este análisis la vortioxetina presento un perfil de seguridad cardiovascular comparable a la del placebo, consistente con los resultados de un estudio completo de *QT (Wang et al., 2013)* [35].

*Los perfiles de tolerabilidad de **vortioxetina** 5 mg y 10 mg fueron similares en los estudios TAG y TDM.*

Mas allá de los trabajos evaluados en el análisis de *Baldwin* **(2016)** se debe considerar que entre las precauciones y advertencias de la información completa para prescribir (o prospecto del interior del envase) de todos los antidepresivos figura el aumento del riesgo de tendencia suicida, y de viraje (switch) hacia hipomanía o manía. Con los antidepresivos el riesgo de suicidio aumenta al doble en niños, adolescentes y adultos jóvenes. En relación con estos hechos, se debe considerar la advertencia sobre el uso de antidepresivos en los niños, adolescentes y adultos jóvenes, que ha sido emitido por la *FDA* en el **2004** (advertencia realizada para pacientes pediátricos) y en el **2006** (ampliación de la advertencia para los adultos jóvenes de **18 a 24 años**), debido a informes de diferentes *ECAs* a corto plazo (**24** estudios con niños y adolescentes en los que se evaluaron nueve antidepresivos en más de **4400** pacientes, y **295** trabajos en adultos en los que se utilizaron **11** antidepresivos y participaron más de **77.000** pacientes) que informaron mayor número de casos de suicidio por el uso de antidepresivos, en comparación con placebo. Los estudios no mostraron un aumento en el riesgo de suicidio en adultos mas allá de los **24** años, con una reducción de dicho riesgo, en comparación con placebo, en adultos mayores [36] [37] [38].

fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. Psychopharmacology (Berl.) 232, 2061-2070.

27 *Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, et al. (2014a) A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. Int J Clin Pract 68: 49–59.*

28 *Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, et al. (2014b) A randomized, double-blind, fixed-dose study comparing the efficacy and tolerability of vortioxetine 2.5 and 10 mg in acute treatment of adults with generalized anxiety disorder. Hum Psychopharmacol 29: 64–72.*

29 *Rothschild AJ, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, et al. (2012) Vortioxetine (Lu AA21004) 5 mg in generalized anxiety disorder: Results of an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in the United States. Eur Neuropsychopharmacol 22: 858–866.*

30 *Bidzan L, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, et al. (2012) Vortioxetine (Lu AA21004) in generalized anxiety disorder: Results of an 8-week, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Eur Neuropsychopharmacol 22: 847–857.*

31 *Florea I, Dragheim M and Loft H (2012) The multimodal antidepressant Lu AA21004: Open-label long-term safety and tolerability study in major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol 22 (Suppl. 2): S255–S256.*

32 *Baldwin DS, Hansen T and Florea I (2012a) Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. Curr Med Res Opin 28: 1717–1724.*

33 *Alam M, Jacobsen PL, Chen Y, et al. (2014) Safety, tolerability and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in subjects with major depressive disorder: Results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. Int Clin Psychopharmacol 29: 36–44.*

La activación hacia manía / hipomanía puede ocurrir con el tratamiento antidepresivo por lo que es de central importancia realizar el diagnostico diferencial entre depresión unipolar y bipolar (39). Al igual que con otros antidepresivos serotoninérgicos, con vortioxetina puede aumentar el riesgo de sangrado anormal, (sobre todo si se coadministra con antiinflamatorios no esteroideos *(AINE)*, u otras drogas que afectan la coagulación) y de hiponatremia (en asociación con el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética –*SIADH*-) (40). Dentro de las precauciones y advertencias de la vortioxetina, también se debe considerar a los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho y, al igual que con la mayoría de los antidepresivos la disminución del umbral convulsivo (41).

En el estudio de *Baldwin* **(2016)** el *NNH* para vortioxetina, basado en el número de pacientes que suspendió el tratamiento debido a *TEAEs* durante el tratamiento, es marcadamente más alto (es decir, mejor) para vortioxetina **5 mg** y **10 mg** que para las referencias activas duloxetina y venlafaxina XR. En este estudio *(Baldwin 2016)* también se demuestra que el tratamiento a largo plazo **(52 semanas)** con vortioxetina en *TDM* no dio lugar a la aparición de *TEAEs* que no habían sido vistos durante el tratamiento agudo, siendo la mayoría de los *TEAEs* transitorios durante el tratamiento agudo.

Los *TEAE* más comunes (informados con una incidencia ≥ 5% de los pacientes en cualquier grupo de dosis) en los estudios abiertos a largo plazo **(52 semanas)** para vortioxetina **5-10 mg** y **15-20 mg,** respectivamente, fueron nuevamente náuseas **(16.3% y 24.2%),** seguidos de dolor de cabeza **(13.0% y 12.5%),** diarrea **(6.4% y 7.3%),** nasofaringitis **(10.9% y 6.4%),** aumento de peso **(5.7% y 5.9%),** mareos **(5.7% y 5.7%),** insomnio **(5.0% y 7.1%),** y vómitos **(3.5% y 6.3%).**

La proporción de pacientes con disfunción sexual durante **52** semanas fue del **1,7% (22/1313) (vortioxetina 5-10 mg)** y del **2,3% (26/1144) (vortioxetina 15-20 mg).**

Los cambios en parámetros cardiovasculares respecto al basal no fueron clínicamente relevantes. La incidencia de eventos adversos serios fue del **2,9%** para vortioxetina **5-10 mg,** y del **2,2%** para vortioxetina **15-20 mg.**

Los *TEAE* más comunes durante la abstinencia para vortioxetina **5 -10 mg** y **15-20 mg,** respectivamente fueron: náuseas **(0,8% y 2,7%),** depresión **(0.7% y 0.4%),** vómitos **(0.2% y 1.0%),** cefalea **(0.2% y 0.7%),** aumento de peso **(0.2% y 0.5%)** y eventos relacionados con el insomnio **(0.2% y 0.5%).**

La baja incidencia de interrupción del sueño con vortioxetina puede posiblemente atribuirse a efectos moduladores en varios receptores (42). Se sugiere que el antagonismo del receptor **5-HT3** por la vortioxetina contribuye a su efecto sobre el sueño (43). Es relevante señalar que en un estudio de rendimiento de conducción, dosis únicas y múltiples de vortioxetina **10 mg / día** no perjudicaron el rendimiento de conducción en comparación con placebo durante una prueba de manejo (44).

En relación a la disfunción sexual la incidencia fue similar a la de placebo para todas las dosis de vortioxetina **(5-20 mg).** La incidencia de disfunción sexual emergente del tratamiento *(TESD*, del inglés treatment - emergent sexual dysfunction) en pacientes tratados con vortioxetina, según lo observado por los investigadores, no es diferente de placebo, en contraste con la incidencia que presentan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina *(ISRS)* y los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina *(IRSN)*. No hubo efecto de dosis para hombres o mujeres.

Existe evidencia de que los antidepresivos que también son agonistas de los receptores **5-HT1A** (por ejemplo, vortioxetina y vilazodona) pueden facilitar el rendimiento sexual en ratas macho en presencia de altos niveles de la serotonina que generalmente inhibe la función sexual (42). Los síntomas de la disfunción sexual parecen estar relacionados principalmente con la acción de la serotonina sobre el receptor **5HT2.** En este sentido es interesante remarcar que el flibanserin aprobado en agosto del **2015** por la *FDA* para el tratamiento de las mujeres premenopáusicas con trastorno del deseo sexual hipoactivo, ejerce su mecanismo de acción mediante una acción agonista sobre los receptores **5-HT1A** de la serotonina, y mediante una acción antagonista de los receptores **5-HT2A** (45).

Jacobsen et al. (2015) han investigado el efecto de la vortioxetina sobre la función sexual en pacientes

34 *Filippov G and Christens P (2013) Vortioxetine (Lu AA21004) 15 and 20 mg/day: Open-label long-term safety and tolerability in major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol 23 (Suppl. 2): S325.*

35 *Wang Y, Nomikos GG, Karim A, et al. (2013) Effect of vortioxetine on cardiac repolarization in healthy adult male subjects: Results of a thorough QT/QTc study. Clin Pharmacol Drug Dev 2: 298–309.*

36 *Leon AC. The revised warning for antidepressants and suicidality: unveiling the black box of stadistical analyses. Am J Psychiatry164:1786-1789, 2007.*

37 *Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Davis J, Mann JJ. Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment: reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. Arch Gen Psychiatry 69(6):580-587, Jun 2012.*

38 *Alvano SA. "Pautas de tratamiento del trastorno depresivo mayor ". En: Alvano SA. Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos. 1° ed. Buenos Aires, Editorial SIIC, 2016: 419-448.*

39 *Alvano SA. "Pautas de tratamiento del trastorno bipolar: segunda parte". En: Alvano SA. Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos. 1° ed. Buenos Aires, Editorial SIIC, 2016: 469-448*

40 *Alvano SA. "Antidepresivos multimodales". En: Alvano SA. Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos. 1° ed. Buenos Aires, Editorial SIIC, 2016: 267-275*

41 *Lundbeck. Brintellix (vortioxetine). Full prescribing information. FDA; 2013.*

42 *Sanchez C, Asin KE and Artigas F (2015) Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. Pharmacol Ther 145: 43–57.*

con TESD significativa inducida por ISRS. Los pacientes fueron aleatorizados a vortioxetina 10-20 mg o a escitalopram 10-20 mg.

*En este estudio, la **vortioxetina** fue superior, con una diferencia estadísticamente significativa al escitalopram en mejorar la TESD, medido por el cambio desde la línea de base, en el cuestionario de funcionamiento sexual en la semana 8, con una diferencia de cambio promedio de 2.2 puntos (IC del 95%) a favor de la **vortioxetina** [46].*

La incidencia de síntomas de discontinuación también fue comparable a la de placebo, seguramente debido a la larga vida media de eliminación de vortioxetina de **66h** [47]. Las comparaciones entre los *ISRS* sugieren que una vida media de eliminación corta aumenta la incidencia de síntomas de discontinuación [48].

Si bien en la información completa para prescribir de la vortioxetiva, aprobada por la *FDA*, figura que la droga se puede suspenderse abruptamente, se recomienda que las dosis de **15 mg / día,** y de **20 mg / día,** se reduzcan a **10 mg / día** durante una semana antes de la interrupción total, si es posible [41].

INTERACCIONES

La vortioxetina se metaboliza principalmente en el hígado a través de isoenzimas del Citocromo **P 450** *(CYP),* el cual es el principal sistema metabólico del organismo [45]. Sin embargo, la vortioxetina tiene un efecto pequeño o nulo sobre estas isoformas (es decir, no induce o inhibe su actividad), por lo que no se esperaría que interfiriera en las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados por estas enzimas [49]. La biotransformación se realiza principalmente por la **CYP2D6** con alguna contribución de **CYP2C9** [50], por lo tanto cuando se coadministra con un inhibidor potentes de la **CYP2D6** (por ejemplo, bupropión, fluoxetina, paroxetina, o quinidina) se debe reducir la dosis de la vortioxetina a la mitad. Por otro lado con inductores fuertes del *CYP* (por ejemplo, rifampina, carbamazepina o fenitoína) se debe considerar aumentar la dosis, cuando los mismos se coadministran por más de **14 días.**

En relación a las interacciones farmacodinámicas se ha informado que la vortioxetina, al igual que otros antidepresivos serotoninérgicos pude producir síndrome serotoninérgico, especialmente cuando se administran conjuntamente con otros agentes serotoninérgicos [41].

CONCLUSIONES

*En este análisis los datos combinados de ECAs contra placebo y estudios de extensión abiertos, indican que la **vortioxetina** es segura y generalmente bien tolerada en ambos tratamientos a corto y a largo plazo.*

Algunos de los problemas de tolerabilidad visto con otros antidepresivos, incluida la disfunción sexual, eventos relacionados con el insomnio, aumento de peso y síndrome de discontinuación ocurre con una baja incidencia, lo cual puede representar una ventaja para la vortioxetina durante el tratamiento a largo plazo recomendado para pacientes con *TDM.*

En diferentes estudios el NNH para la interrupción debido a TEAEs ha sido marcadamente más alto (es decir mejor) para la vortioxetina, en comparación con otros antidepresivos.

43 *Wilson S, Hojer AM, Buchberg J, et al. (2015) Differentiated effects of the multimodal antidepressant vortioxetine on sleep architecture: Part 1, a pharmacokinetic / pharmacodynamic comparison with paroxetine in healthy men. J Psychopharmacol 29: 1085–1091.*

44 *Theunissen EL, Street D, Hojer AM, et al. (2013) A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition. Clin Pharmacol Ther 93: 493–501*

45 *Alvano SA. "Factores a considerar en la elección de una medicación antidepresiva. Conceptos farmacológicos". En: Alvano SA. Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos. 1° ed. Buenos Aires, Editorial SIIC, 2016: 161-180*

46 *Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, et al. (2015b) Effect of vortioxetine versus escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing SSRI-induced sexual dysfunction. J Sex Med 12: 2036–2048*

47 *Areberg J, Petersen KB, Chen G, et al. (2014) Population pharmacokinetic meta-analysis of vortioxetine in healthy individuals. Basic Clin Pharmacol Toxicol 115: 552–559.*

48 *Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, et al. (1998) Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: A randomized clinical trial. Biol Psychiatry 44: 77–87.*

49 *Spina E, Santoro V. Drug interactions with vortioxetine, anew multimodal antidepressant. Riv Psichiatr. 2015;50:210---5*

50 *Hvenegaard MG, Bang-Andersen B, Pedersen H, et al. (2012) Identification of the cytochrome P450 and other enzymes involved in the in vitro oxidative metabolism of a novel antidepressant, Lu AA21004. Drug Metab Dispos 40: 1357–1365.*

Lundbeck

PROGRESS IN MIND.

100

LUNDBECK

100

1915 - 2015

Lundbeck Argentina S.A.
Dardo Rocha 2926, (1642) San Isidro, Bs.As.
Tel: (54 11) 48 36 02 80
www.lundbeck.com.ar

1111709090

Para más información consulte al
Depto. Médico de Lundbeck Argentina S.A.
Tel: (54 11) 48 36 02 80
Dardo Rocha 2926, (1642) San Isidro, Bs.As.
www.lundbeck.com.ar

